

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 862 911 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
09.09.1998 Patentblatt 1998/37

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 7/46**, C11D 3/50

(21) Anmeldenummer: **98102945.7**

(22) Anmeldetag: **20.02.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **05.03.1997 DE 19708924**

(71) Anmelder: **HAARMANN & REIMER GMBH
D-37601 Holzminden (DE)**

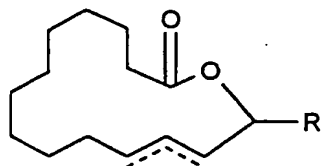
(72) Erfinder:
• **Bertram, Heinz-Jürgen, Dr.**
Berkeley Heights, NJ 07922 (US)

• **Koch, Oskar, Dr.**
37079 Göttingen (DE)
• **Wörner, Peter**
37603 Holzminden (DE)
• **Surburg, Horst, Dr.**
37603 Holzminden (DE)

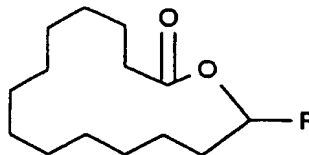
(74) Vertreter:
Petrovick, Wolfgang, Dr. et al
Bayer AG
Konzernbereich RP
Patente und Lizenzen
51368 Leverkusen (DE)

(54) **Verwendung makrocyclischer Lactone als Riechstoffe**

(57) Verbindungen der Formeln



und/oder



worin

R für Wasserstoff oder Methyl steht und die gestrichelten Linien eine zusätzliche Bindung in 11- oder 12-Position bedeuten,

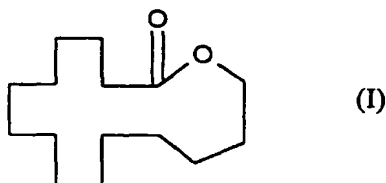
besitzen außergewöhnliche olfaktorische Eigenschaften.

EP 0 862 911 A2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von macrocyclischen Lactonen als Riechstoffe.

Moschus ist bekanntlich selten und teuer. Deshalb sind Duftstoffe mit moschusähnlichem Geruch, die besser zugänglich sind, begehrte Komponenten für die Duftstoffindustrie. 15-Pentadecanolid der Formel



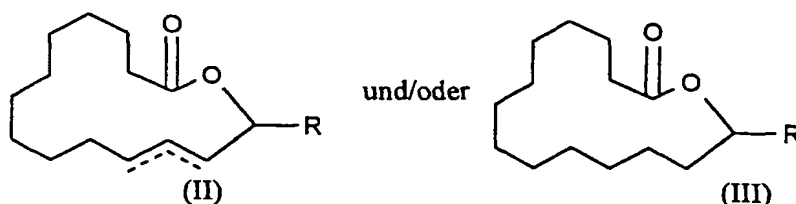
ist Bestandteil des Angelicawurzelöls und besitzt einen zarten moschusartigen Geruch und die Fähigkeit, als Fixativ zu wirken. Man hat sich deswegen schon intensiv mit der Herstellung solcher makrocyclischen Lactone befaßt. Die heute wichtigsten Synthesen gehen von 13-Oxabicyclo[10.4.0]hexadec-1(12)en aus, das z. B. durch radikalische Addition von Allylalkohol an Cyclododecanon und säurekatalysierte Dehydratisierung des resultierenden 2-(γ-Hydroxypropyl)-cyclo-

dodecanons hergestellt werden kann (DE-AS 21 36 496). Nach einem anderen Verfahren addiert man Wasserstoffperoxid oder Alkylperoxid an 13-Oxabicyclo[10.4.0]hexadec-1(12)en in Gegenwart von Schwefelsäure. Thermische oder UV-initiierte Spaltung des entstandenen 12-Hydroperoxy-13-oxabicyclo[10.4.0]hexadecans (III) führt zu 15-Pentadecanolid (I) und zu 15-Pentadecenoliden, die zu I hydriert werden können (DE-AS 2 026 056).

Gemäß dem russischen Urheberschein 1 133 274 wird das 12-Oxo-15-pentadecanolid in Gegenwart von Raney-Nickel zum 12-Hydroxy-15-pentadecanolid reduziert, dieses anschließend beispielsweise in Gegenwart von Phosphorsäure zu den entsprechenden 15-Pentadec-11- und -12-enoliden dehydratisiert und diese Produkte in Gegenwart eines Nickelkatalysators zu I hydriert.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß sowohl Tetradecenolide, deren C=C-Doppelbindungen in 11- oder 12-Position stehen, als auch die entsprechend gesättigten Verbindungen wertvolle organoleptische Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung ist also die Verwendung von Verbindungen der Formeln



worin

R für Wasserstoff oder Methyl steht und die gestrichelten Linien eine zusätzliche Bindung in 11- oder 12-Position bedeuten,

als Riechstoffe.

Lactone II und damit auch III können auf verschiedenen Wegen hergestellt werden. So gelingt ihre Herstellung durch Metathesereaktion an Nickel-Katalysatoren (S. Inoue et al; Nippon Kagaku Kaishi (1985), 425), durch Claisen-Umlagerung (D. W. Knight et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I (1986), 161; R. L. Funk et al. Tetrahedron 42 (1986), 2831) und thermische oder photochemische Fragmentierung von Peroxiden (DE-OS 20 26 056) oder anderen Derivaten (DE-OS 41 15 182).

Besonders vorteilhaft gelingt die Herstellung der Lactone II bzw. III, wenn man das leicht herstellbare 12-Hydroper-

oxy-13-oxabicyclo[10.3.0]pentadecan bzw. 12-Hydroperoxy-14-methyl-oxabicyclo[10.3.0]pentadecan unter Zusatz von Kupfer-(II)- und Eisen-(II)-salzen in Anlehnung an ein von S. L. Schreiber et al. (J. Amer. Chem. Soc. 102 (1980), 6163) zur Synthese von Recifeiolide angegebenes Verfahren fragmentiert.

Sowohl für die ungesättigten als auch für die gesättigten Lactone sind die hervorragenden olfaktorischen Eigenschaften bisher nicht erkannt worden. Zwar wird Lacton III (R=H) in der Literatur mit einem sandelartigen Geruch beschrieben (Helv. Chim. Acta 78, 440 (1995)), aber die von uns hergestellte Ware besitzt einen ausgesprochen weichen, lang anhaltenden Moschus- und Nitromoschus-Charakter. Unser Befund gilt im gleichen Maß auch für die isomeren Verbindungen der Lactone II.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden makrocyclischen Lactone sind im einzelnen:

cis-Tetradecen-(11)-olid-(14,1)

trans-Tetradecen-(11)-olid-(14,1)

cis-Tetradecen-(12)-olid-(14,1)

trans-Tetradecen-(12)-olid-(14,1)

cis-14-Methyl-tetradecen-(11)-olid-(14,1)

trans-14-Methyl-tetradecen-(11)-olid-(14,1)

cis-14-Methyl-tetradecen-(12)-olid-(14,1)

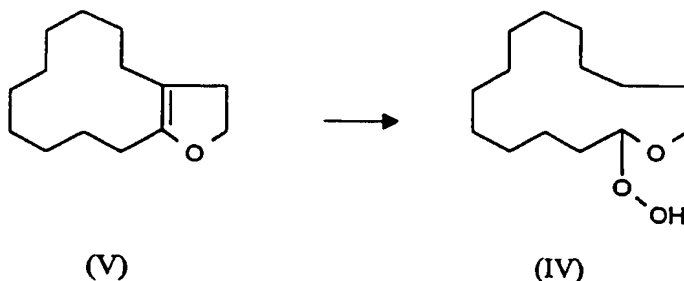
trans-14-Methyl-tetradecen-(12)-olid-(14,1)

Tetradecanolid-(14,1)

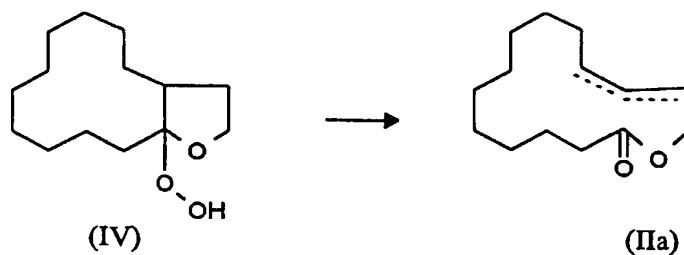
14-Methyl-tetradecanolid-(14,1).

Die aufgezählten Riechstoffe können einzeln wie auch im Gemisch wegen ihrer hervorragenden olfaktorischen Eigenschaften in einer breiten Palette von Riechstoffkompositionen verwendet werden. Es hat sich gezeigt, daß durch geschicktes Mischen dieser Verbindungen mit anderen Ingredienzien Riechstoffnoten verstärkt werden können. Ein weiteres wichtiges Charakteristikum dieser Verbindungen ist ihre Eignung, beim Mischen mit anderen Ingredienzien "Abrundung" und "Intensität des Anfangsgeruches" von Riechstoffkompositionen zu bewirken. "Abrundung" bezieht sich auf eine Eigenschaft einer Riechstoffkomposition, die sich darin äußert, daß beim Zusammengeben der einzelnen Komponenten ein harmonischer Geruchseindruck entsteht und keine der einzelnen Riechstoffkomponenten aus dem Bouquet der Komposition herausragt. Der Begriff "Intensität des Anfangsgeruchs" bezieht sich auf den ersten Eindruck, den eine Riechstoffkomposition erweckt, also auf die Charakterisierung des Anfangsgeruchs. Bekanntlich ist es eine der wesentlichen Aufgaben der Kompositionsarbeit, "Abrundung" und "Intensität des Anfangsgeruchs" besonders ausgewogen zu gestalten. Die Lactone II und III gestatten die Formulierung neuartiger interessanter Kompositionen. Mengen von 8-15 Gew.-% Lacton, bezogen auf Komposition, sind bevorzugt.

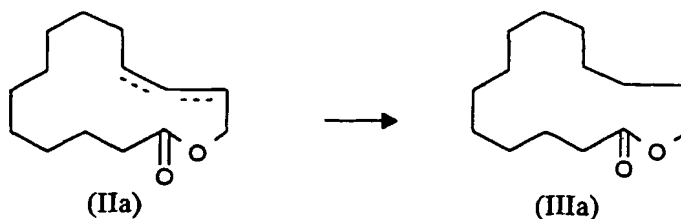
Außer in der Feinparfümerie können derartige Kompositionen zur Parfümierung von Kosmetika wie Cremes, Lotionen, Aerosolen, Toilettenseifen, technischen Artikeln, Waschmitteln, Weichspülern, Desinfektionsmitteln und Textilbehandlungsmitteln dienen. Für diesen Zweck sind 1-5 Gew.-%, bezogen auf zu parfümierendes Substrat, bevorzugt.

Beispiele**1. Herstellung des Hydroperoxids**

20 In einem 2-Ltr.-Dreihalskolben werden 880 g Essigsäure vorgelegt und bei 0°C 154 g des Enolethers V zugegeben. Man dosiert dann innerhalb von 30 min eine Mischung aus 147 g 30-proz. Perhydrol und 36 g halbkonz. Schwefelsäure, rührt bei der angegebenen Temperatur noch 15 min nach und filtriert das ausgefallene Produkt ab. Es wird mit 250 ml 50-proz. Essigsäure sowie mit 5 x 400 ml Wasser neutralgewaschen. Man suspendiert das weiße Kristallinat in 500 g Methyl-t-butylether (MTBE), trennt die sich absetzende Wasserphase ab und erhält 150 g des Hydroperoxids IV.

2. Herstellung des Cyclotetradecenolids

45 In einem 6-Ltr.-Dreihalskolben wird eine Lösung von 114 g Kupfer-(II)-acetat in 2.250 g Wasser vorgelegt und unter Rühren eine Suspension von 150 g von IV in 500 g (MTBE) zugegeben. Man dosiert dann bei RT innerhalb von 15 min eine Lösung von 172 g Eisen-(II)-sulfat in 760 g Wasser, rührt noch 30 min nach Zugabe und stellt mit 550 g 2 N Salzsäure auf pH 1. Anschließend wird das Produkt mit 3 x 1.500 g MTBE extrahiert, die org. Phase mit Bicarbonat neutral gewaschen und destilliert, wonach 107 g des Cyclotetradecenolids IIa als Isomerengemisch vorliegen.

3. Herstellung des Cyclotetradecanolids

15 52 g des ungesättigten Lactons IIa werden in isopropanolischer Lösung unter Zusatz von Pd/C Katalysator bei 40°C hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators entfernt man das Lösungsmittel, destilliert den verbleibenden Rückstand und erhält 42 g des Cyclotetradecanolids IIIa.

20 4. Präparation eines Parfümöls

25

30

35

40

45

50

Ingredienzien	Menge in g
Bergamottöl	100
Vertocitral	2
Hexenylsalicylat, cis-3	13
Profamesol	10
Isoananat	5
Hexähydroiraldein	25
Hedion	200
Indol	5
Linalool	150
Mandarinöl, ital.	50
Octalacton, gamma	5
Phenoxanol	50
Rosaphen	100
Boisanol	100
Sandolen	30
Cumarin	10
Vanillin	10
Verbindung IIIa	135
Summe	1.000

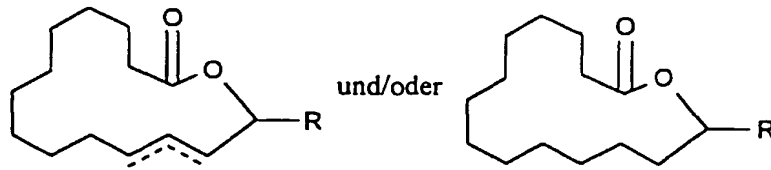
55 Durch Zugabe von 8-15 % der Substanz IIIa erhält diese süß-orientalische Komposition eine verstärkte Fondnote durch einen Moschuseindruck, der am besten mit Nitromoschus zu charakterisieren ist.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formeln

5

10



15

worin

R für Wasserstoff oder Methyl steht und die gestrichelten Linien eine zusätzliche Bindung in 11- oder 12-Position bedeuten,

20

als Riechstoffe.

25

30

35

40

45

50

55

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 862 911 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
26.04.2000 Patentblatt 2000/17

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 7/46**, C11D 3/50,
C07D 313/00, C11B 9/00

(43) Veröffentlichungstag A2:
09.09.1998 Patentblatt 1998/37

(21) Anmeldenummer: 98102945.7

(22) Anmeldetag: 20.02.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

- Koch, Oskar, Dr.
37079 Göttingen (DE)
- Wörner, Peter
37603 Holzminden (DE)
- Surburg, Horst, Dr.
37603 Holzminden (DE)

(30) Priorität: 05.03.1997 DE 19708924

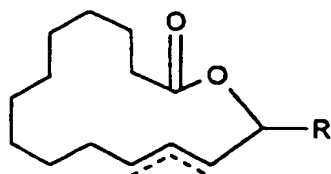
(71) Anmelder: **HAARMANN & REIMER GMBH**
D-37601 Holzminden (DE)

(74) Vertreter:
Petrovicki, Wolfgang, Dr. et al
Bayer AG
Konzernbereich RP
Patente und Lizenzen
51368 Leverkusen (DE)

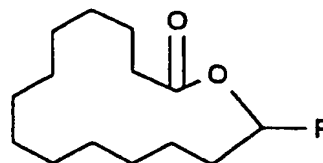
(72) Erfinder:
• Bertram, Heinz-Jürgen, Dr.
Berkeley Heights, NJ 07922 (US)

(54) **Verwendung makrocyclischer Lactone als Riechstoffe**

(57) Verbindungen der Formeln



und/oder



worin

R für Wasserstoff oder Methyl steht und die gestrichelten Linien eine zusätzliche Bindung in 11- oder 12-Position bedeuten,

besitzen außergewöhnliche olfaktorische Eigenschaften.

EP 0 862 911 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 10 2945

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
P, X	WO 97 32948 A (FIRMENICH & CIE) 12. September 1997 (1997-09-12) * Seite 3, Zeile 11 - Zeile 34 *	1	A61K7/46 C11D3/50 C07D313/00 C11B9/00
X	US 3 890 353 A (BECKER JOSEPH J) 17. Juni 1975 (1975-06-17) * Zusammenfassung * * Spalte 6, Zeile 66 *	1	
D	& DE 20 26 056 A		
X	DATABASE WPI Section Ch, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D23, AN 1973-51241U XP002131861 & JP 48 028488 A (SODA AROMATIC KK) * Zusammenfassung *	1	
A	DE 20 34 737 A (RESEARCH CORP.) 11. März 1971 (1971-03-11) * Seite 1, Absatz 1 * * Seite 9; Beispiel 2; Tabelle 1 *	1	
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198813 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1988-088332 XP002131862 & JP 63 039594 A (NIPPON MINING CO), 20. Februar 1988 (1988-02-20) * Zusammenfassung *	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5)
			C07D C11B A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 29. Februar 2000	Prüfer Dauksch, H
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p>			
<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p>			
<p>§ : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (P04/03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 10 2945

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A,D	CAMERON A G ET AL: "MODEL STUDIES ON THE SYNTHESIS OF MEDIUM-SIZED AND LARGE CARBOCYCLES USING THE IRELAND ENOLATE CLAISEN REARRANGEMENT" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1,GB,CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH,1. Januar 1986 (1986-01-01), Seiten 161-167, XP000673911 ISSN: 0300-922X	1	
A	EP 0 424 787 A (FIRMENICH & CIE) 2. Mai 1991 (1991-05-02) * Zusammenfassung *	1	
A,D	FUNK ET AL: "claisen-rearrangement-mediated ring contraction of macrocyclic lactones" TETRAHEDRON, Bd. 42, 1986, Seiten 2831-28446, XP002131860 CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH.; GB * Seite 2832, rechte Spalte, letzte Zeile; Beispiel 7 * * Seite 2841, linke Spalte, Absatz 3 *	1	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 29. Februar 2000	Prüfer Dauksch, H
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 10 2945

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

29-02-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9732948 A	12-09-1997	US 5792740 A EP 0889945 A JP 9328416 A US RE36493 E	11-08-1998 13-01-1999 22-12-1997 11-01-2098
US 3890353 A	17-06-1975	CH 557813 A DE 2065550 A DE 2065551 A DE 2026056 A FR 2043784 A GB 1266091 A GB 1266092 A GB 1266093 A JP 54008677 B NL 7007855 A, B, NL 8005783 A, B, US 3904651 A US 3907831 A CH 523879 A	15-01-1975 20-06-1974 20-06-1974 03-12-1970 19-02-1971 08-03-1972 08-03-1972 08-03-1972 17-04-1979 01-12-1970 30-01-1981 09-09-1975 23-09-1975 15-06-1972
JP 48028488 A	14-04-1973	JP 51025033 B	28-07-1976
DE 2034737 A	11-03-1971	AT 316505 B AT 307381 B BE 752356 A CH 530353 A CS 171216 B DK 131774 B FR 2056341 A GB 1283296 A NL 7009414 A SE 379747 B	15-06-1974 15-04-1973 01-12-1970 15-11-1972 29-10-1976 01-09-1975 14-05-1971 26-07-1972 19-01-1971 20-10-1975
JP 63039594 A	20-02-1988	JP 1984391 C JP 7010234 B	25-10-1995 08-02-1995
EP 0424787 A	02-05-1991	DE 69028755 D DE 69028755 T JP 3167295 A US 5266559 A	07-11-1996 05-06-1997 19-07-1991 30-11-1993

EPO FORM P0481

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82